

PANDAS: un modelo autoinmune de trastorno cerebral

Laura del Pilar Cadena Afanador, MD*

Claudia Rocío Toloza González, MD**

German Eduardo Rueda Jaimes, MD†

Resumen

En 1998, el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos definió los criterios de diagnóstico para los trastornos neuropsiquiátricos asociados a infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A (PANDAS). Desde entonces se ha investigado la génesis de la autoinmunidad mediada por este microorganismo y sus implicaciones clínicas, ya que se ha asociado con el trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de la Tourette, corea de Sydenham y con menor evidencia con el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno autista y anorexia nerviosa. La presente es una revisión sobre los aspectos más importantes que se han definido hasta el momento con respecto a la fisiopatología, presentación clínica y manejo de los pacientes del espectro PANDAS, pues son un grupo en el que se podrá cambiar el paradigma de tratamiento en psiquiatría de sintomático a etiológico. [Cadena LP, Toloza CR, Rueda GE. PANDAS: un modelo autoinmune de trastorno cerebral. MedUNAB 2004; 7:106-14].

Palabras clave: PANDAS, estreptococo beta hemolítico del grupo A, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de la Tourette

Introducción

El acrónimo PANDAS (del inglés, *Pediatric Autoimmune Neurosychiatric Disorder Associated with Streptococcus*) hace referencia a un grupo de trastornos neuropsiquiátricos asociados a una infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A (SBHGA).¹⁻³

Swedo en su reporte inicial de pacientes con PANDAS menciona que Sir William Osler fue el primero en notificar la relación de “ciertos comportamientos perseverativos” en pacientes con corea de Sydenham (CS), la manifestación neuropsiquiátrica clásica de la fiebre reumática.¹ Sin embargo, sólo en los últimos 15 años fueron descritas series de pacientes con CS y una frecuencia alta de trastorno obsesivo compulsivo (TOC).^{1, 4, 5} Kiessling et al. anotaron la presencia de tics y TOC en pacientes luego de una infección epidémica por estreptococo.⁶

La evaluación clínica sistemática de niños con CS o con fiebre reumática sin CS sugirió la presencia de un grupo homogéneo de pacientes con TOC y tics, incluyendo el trastorno de la Tourette (TT). Se formularon cinco criterios para investigación en el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) (tabla 1) y con esta definición se realizó el primer estudio clínico descriptivo de pacientes con PANDAS.^{1, 7}

* Joven Investigador, Grupo de Neuropsiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

** Bienestar Universitario, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

† Profesor Asociado, Grupo de Neuropsiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Dr. Rueda, Facultad de Medicina UNAB, Calle 157 No. 19-55, Cañaveral Parque. E-mail: gredue@unab.edu.co

Artículo recibido: 7 de junio de 2004; aceptado: 23 de julio de 2004.

Tabla 1. Criterios para diagnóstico de PANDAS

Criterios para PANDAS, según el NIMH
1. Presencia de un trastorno obsesivo-compulsivo y/o tics (por criterios del DSM-IV)
2. Edad de comienzo entre los 3 años y la adolescencia
3. Presentación abrupta de síntomas o evolución caracterizada por una acentuación dramática de los síntomas
4. Exacerbación de síntomas temporalmente relacionada con la infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A (SBHGA).
5. Examen neurológico anormal (hiperactividad, movimientos coreiformes y tics) durante la recaída

El primer estudio clínico observó retrospectivamente 50 niños con diagnóstico de TOC o tics que cumplían con los cinco criterios para PANDAS. Los niños iniciaron los síntomas de forma aguda luego de una infección por SBHGA a temprana edad (6,3 años, DE = 2,7 para tics y 7,4 años, DE = 2,7 para TOC). La aparición de los síntomas asociada a infección por SBHGA se presentó en 22 (44 por ciento) de los niños. Entre los 50 niños sumaron 144 episodios de exacerbaciones, en 45 (31 por ciento) de éstas se obtuvo cultivo faríngeo positivo para SBHGA, 60 (42 por ciento) presentaron síntomas de faringitis o infección respiratoria alta y 6 (4 por ciento) se asociaron con exposición a SBHGA.¹

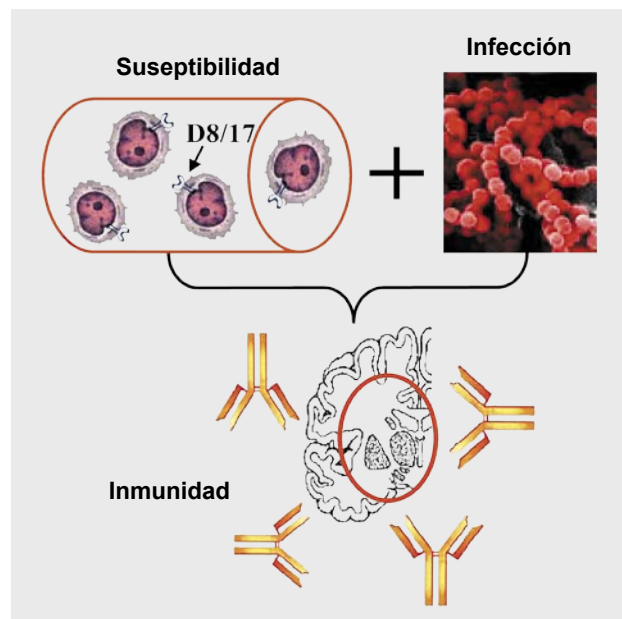
Durante las exacerbaciones estos niños presentaron otros trastornos como trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad por separación, trastorno oposicional desafiante y particularmente trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH).^{1, 3, 8} Más adelante se hallaron nuevas asociaciones de los pacientes PANDAS con autismo y anorexia nerviosa.^{9, 10}

El objetivo de la presente revisión es presentar los principales aspectos de la fisiopatología, clínica y manejo de los pacientes con PANDAS.

Fisiopatología

Aún se desconocen muchos aspectos sobre la patogénesis de PANDAS, sin embargo, basada en el modelo propuesto para la CS, Swedo¹¹ ha postulado que existe una susceptibilidad individual (genética) y cuando esta persona entra en contacto con un evento gatillo, en este caso una infección por SBHGA, ocurre una respuesta inmune anormal y se desarrolla la clínica de PANDAS (figura 1). A continuación se describe la evidencia que hay con respecto a la hipótesis expuesta.

Susceptibilidad. Pauls et al¹² analizaron la comorbilidad entre TT y TOC, postulando una transmisión autosómica dominante con penetrancia incompleta, que apoyaría el modelo de susceptibilidad genética en los pacientes PANDAS.

**Figura 1.** Modelo fisiopatológico de PANDAS

El antígeno de superficie D8/17 del linfocito B, marcador de susceptibilidad de la fiebre reumática,¹³ se ha encontrado consistentemente en pacientes con PANDAS.¹⁴⁻¹⁹ Aunque no se conoce la función biológica del antígeno, es útil como marcador para identificar patologías del espectro PANDAS ya que está presente entre el 60.6 – 100 por ciento de los pacientes con esta entidad y sólo entre el 1 – 5 por ciento de la población normal o con patologías no psiquiátricas.^{10, 14-19}

El antígeno D8/17 es una inmunoglobulina de tipo M;¹⁹ para su detección existen tres métodos: anticuerpos monoclonales, microscopía por inmunofluorescencia y citometría de flujo.¹⁸⁻²⁰ El problema es que ninguna de estas técnicas ha sido estandarizada y los resultados varían entre estudios por la técnica, el método de utilización y el punto de corte para cada una.^{18, 20}

Sin embargo, las pruebas entre sí muestran resultados confrontables, según lo demostró Chapman et al.,¹⁹ quienes

compararon la sensibilidad y especificidad de las técnicas de inmunofluorescencia y citometría de flujo, encontrando que los valores eran similares (70% y 87% vs. 77% y 87%, respectivamente).

Taylor et al.²¹ realizaron un modelo experimental en animales a los cuales se inyectaba en el núcleo estriado ventrolateral suero de pacientes con TT con niveles D8/17 elevados, bajos y de controles sanos, y encontraron que los ratones presentaban estereotipias orales con mayor frecuencia entre más nivel de D8/17 contenía el suero, siendo significativa la diferencia entre el primer grupo comparado con los otros dos.

El antígeno D8/17 no se modifica a lo largo del tiempo ni tampoco con infecciones repetidas por SBHGA. Se ha visto elevado en las patologías del espectro PANDAS pero no en otras enfermedades inmunológicas como glomerulonefritis postestreptocócica o lupus eritematoso.^{14, 17, 20}

Infección. El SBHGA es el microorganismo más involucrado en la génesis de diversas patologías como la fiebre reumática, glomerulonefritis y el espectro de enfermedades PANDAS.^{1, 13} Él posee varias sustancias antigénicas como la proteína F, el ácido lipoteicoico, las exotoxinas pirogénicas y la proteína M; ésta última produce la mayor respuesta antigénica. La proteína M se divide en 24 tipos, cada una con un órgano blanco específico.^{3, 22}

Bronze y Dale estudiaron de forma experimental, si los tipos M5, 6, 19 y 24, identificados como cepas reumatogénicas, estaban implicados en el desencadenamiento de los síntomas neurológicos observados en la fiebre reumática secundario a una reacción cruzada con el tejido cerebral, demostrando que sí existe dicha reacción principalmente con el tipo 6 y de forma parcial con el tipo 5 y 19.²³

Más tarde Müller et al. analizaron los tipos de la proteína M que estuvieran relacionados con el desarrollo de TT e identificaron que los tipos M12 y 19 presentan más reacciones cruzadas con tejido de ganglios basales que los otros tipos.²⁴

Müller et al.,²⁵ Church et al.²⁶ y Peterson et al.²⁷ demostraron que los pacientes con las patologías del espectro PANDAS tienen títulos más elevados de anticuerpos antiestreptolisina O (ASOs) y de anticuerpos antiDNasa tipo B (antiDNasa B) que los pacientes control.²⁷⁻²⁹ Cosa contraria a lo informado por Murphy et al.¹⁷ en un grupo de 32 niños con TOC y/o TT comparado con diez niños sanos, quienes encontraron que no había diferencias en el nivel de ASOs, pero sí de antígeno D8/17. Esta diferencia puede estar dada a que existe un periodo de tiempo entre la infección, la elevación de los títulos en sangre y el desarrollo de la primera manifestación de síntomas a diferencia de las exacerbaciones que son inmediatas.²²

Murphy et al.²⁸ estudiaron otro grupo diferente de pacientes y encontraron títulos de ASOs y antiDNasa B elevados

entre los pacientes que presentaron exacerbaciones de los síntomas. Estos datos también fueron encontrados por Swedo et al.,¹ lo cual ratificó la asociación temporal entre los síntomas del espectro PANDAS y la infección por SBHGA.

Lo anterior apoya la hipótesis que existe un proceso autoinmune desencadenado por la infección por SBHGA y que puede generar los síntomas observados en los pacientes con PANDAS.

No obstante, se han descrito casos de PANDAS secundarias a infección por *Borrelia burgdorferi* y *Mycoplasma pneumoniae*,¹¹ con esto queda la hipótesis alterna de si existe una vía común para la génesis de PANDAS a partir de infecciones de cualquier agente bacteriano.

Respuesta autoinmune. Se postula que existe una reacción inmunológica alterada que desencadena la formación de autoanticuerpos contra ganglios basales.²⁹ Se ha identificado que los epítopes de la proteína M son similares a los de la miosina, troponina y con algunas partes del citoesqueleto, el núcleo y la membrana de las neuronas de los ganglios basales.³⁰ Esto produce un mimetismo molecular que genera reacción cruzada creando autoanticuerpos IgG, que producirían una reacción inflamatoria tipo II que desencadenaría los síntomas clínicos.²⁹⁻³²

No se conoce como es el transporte de los autoanticuerpos por la barrera hematoencefálica (BHE), Mercadante et al.²⁹ postulan que durante un proceso infeccioso el aumento de la temperatura produce una elevación de prostaglandinas y citoquinas que llevan a una alteración de la BHE dando como resultado o el transporte de autoanticuerpos o la síntesis de los mismos dentro del sistema nervioso central.

Goldman et al.³³ han confirmado que durante la infección por SBHGA existe un aumento del flujo sanguíneo a nivel de ganglios basales, asociado a una alteración de la BHE principalmente en el núcleo caudado. Mittleman et al.³⁴ analizaron los niveles de citoquinas en líquido cefalorraquídeo de pacientes con TOC, esquizofrenia y TDAH, y encontraron que en la primera hay un aumento de las citoquinas relacionadas con la inmunidad celular (tipo I: IL-2, IFN- γ , TNF- α , TNF- β) a diferencia de las otras dos, esto apoyaría la hipótesis sobre la producción de anticuerpos tipo IgG M2. Por otro lado, Hallett y Kiessling³⁰ afirman que en este tipo de enfermedades autoinmunes no inflamatorias predomina la respuesta mediada por anticuerpos, pero es necesario tener en cuenta que las citoquinas y la inmunidad humoral juegan un papel importante.

Sustentando la idea de la presencia de autoanticuerpos contra ganglios basales, Church et al.²⁶ analizaron pacientes con TT comparados con pacientes con patología neuronal y un grupo control, y encontraron que el 20% de TT tenían títulos positivos para anticuerpos antiganglios basales comparado con el 8 y 12 por ciento respectiva-

mente ($p < 0.05$). Pavone et al.³⁵ analizaron los niveles de autoanticuerpos antiganglios basales y observaron que fueron positivos el 63.6 por ciento de los pacientes con TOC comparados con el 9 por ciento de pacientes con infección reciente por SBHGA sin TOC ($p < 0.001$).

Singer et al.³² estudiaron la especificidad de estos anticuerpos y encontraron que tenían mayor afinidad por las neuronas del putamen que por otros núcleos, aunque en todos fue positiva la presencia de anticuerpos. Adicionalmente analizaron el peso molecular de los anticuerpos, encontrando que en su mayoría se componían de proteínas de 83, 67 y 60 kDa. Datos similares informaron Church et al.,²⁶ quienes encontraron dentro de sus pacientes con ST que la proteína más frecuente de sus anticuerpos tenía un peso de 60 kDa.

No ésta claro si el nivel de autoanticuerpos está relacionado con la severidad de los síntomas²⁹ o si su presencia sea secundaria a los niveles de ASOs o antiDNasa B.^{32, 35}

Queda la controversia si en el PANDAS sólo incluye pacientes pediátricos o si esta entidad también se presenta en edad adulta, tanto de *novo* como lo describe Bodner et al.³⁶ o como una expresión continuada de la patología pediátrica pues Church et al.²⁶ y Eisen et al.¹⁶ encontraron títulos altos de ASOs, anticuerpos antiganglios basales y antígeno D8/17 en población adulta con TT y TOC. Lo cierto es que la presentación adulta de PANDAS es rara, Fishetti postuló una posible explicación a este fenómeno al demostrar la presencia de anticuerpos que proveen protección contra infección estreptocócica en el 98 por ciento de los sujetos mayores de 12 años.³⁷

Presentaciones clínicas de PANDAS

La clasificación DSM propone categorías diagnósticas con un criterio descriptivo más que etiológico, lo cual hace que varios trastornos allí descritos puedan tener una etiología común, como en el presente caso, y de esa manera lleven a propuestas de nuevas categorías.³⁸

Hemos decidido describir todas las formas clínicas relacionadas con PANDAS, así la evidencia no sea amplia, pues apenas lleva 6 años de investigaciones, a pesar que los criterios diagnósticos propuestos en 1998 sólo incluía pacientes con tics y TOC.

Trastorno de la Tourette. El TT se caracteriza por múltiples tics motores y vocales. Un tic es un súbito, rápido, arrítmico y estereotipado movimiento o vocalización y puede clasificarse como simple o complejo.^{38, 39} La edad de inicio se encuentra entre los 2 y 15 años con una media de siete años, pero en pacientes PANDAS la media es dos años menor.¹ El género más afectado es el masculino y en los PANDAS la relación hombre-mujer es de 3 a 1.¹ La prevalencia del TT completo se encuentra entre 2.9 y 5.2 casos por 10.000 habitantes⁴⁰ pero la prevalencia de tics

motores crónicos es más frecuente, en Estados Unidos la prevalencia se encuentra entre el 3 y 3.8 por ciento.⁴¹ Estas dos condiciones están relacionadas genéticamente por lo tanto los tics se consideran formas incompletas de TT.⁴¹

Algunas patologías cursan con esta entidad: el TDAH ha sido descrito entre el 8 y el 80 por ciento de los pacientes con TT y el TOC entre 20 y 60 por ciento.⁴² En los pacientes con TT se han descrito más frecuentemente los síntomas obsesivo compulsivos relacionados con simetría, puntualidad, exactitud y coleccionar.⁴¹

La hipótesis inmunológica mediada por SBHGA ha sido demostrada en pacientes con TOC y TT al encontrar niveles de anticuerpos contra estreptococo (ASOs y antiDNasa B) elevados en comparación con un grupo control.^{25, 26, 43, 44} La correlación clínica en estos pacientes se evidencia por la presencia de síntomas exacerbados de TT hasta cuatro semanas después de haber presentado una infección respiratoria alta.⁴⁵

Estudios de neuroimágenes e inmunología han demostrado la reacción cruzada que se produce en ganglios basales en los pacientes con TOC o tics asociados a infección por SBHGA. En imágenes obtenidas mediante resonancia nuclear magnética encontraron aumento de tamaño del núcleo caudado, putamen y *globus pallidus* en comparación con un grupo control.^{29, 36, 46} Anticuerpos antineuronales contra el núcleo caudado, putamen y *globus pallidus* fueron medidos mediante ELISA y Western Immunoblotting; los pacientes con TT tuvieron títulos más altos de anticuerpos antineuronales contra putamen que los pacientes del grupo control.^{32, 36, 47, 48}

Trastorno obsesivo compulsivo. El TOC se caracteriza por la presencia de obsesiones y compulsiones que causan gran discapacidad en los pacientes debido al tiempo que consumen.^{3, 38}

Las obsesiones son pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes que se experimentan como intrusas e inapropiadas que causan malestar y ansiedad. Las compulsiones son pensamientos o actividades repetitivas que se realizan en respuesta a las obsesiones y disminuyen o previenen el malestar que generan.^{38, 49} La prevalencia global del TOC es del 0.25 a 3.5%;⁵⁰⁻⁵³ la instauración ocurre a más temprana edad en hombres (6 y 15 años) que en mujeres (20 y 29 años).^{52, 53}

Las obsesiones y compulsiones de los pacientes PANDAS no se distinguen de los niños con TOC sin PANDAS, pero la edad de inicio es tres años menor y es claramente abrupto, como una explosión de síntomas en 24 a 48 horas.¹ El curso es episódico, de acuerdo a las infecciones y estas recaídas se resuelven en semanas a meses.¹

La descripción del TOC en pacientes con CS llevó a la postulación del PANDAS como un subtipo de TOC; estudios posteriores sobre la fisiopatología antes descrita apoyan

la propuesta del PANDAS como una categoría nosológica independiente.^{1, 54-56}

Corea de Sydenham. La CS, también llamada corea reumática, es una patología que forma parte de los criterios mayores de Jones para fiebre reumática. Se caracteriza por movimientos desorganizados, ocasionales y rápidos de los miembros distales y la cara, acompañado de tics vocales que generan gran incomodidad en los niños.^{3, 57}

La CS es el modelo más documentado que establece la asociación entre síntomas neuropsiquiátricos e infección por SBHGA y se ha incluido en el espectro PANDAS ya que su fisiopatología es similar, aunque su inicio es tardío respecto a la infección por SBHGA.⁵⁸

Se ha comprobado que tiene una alta comorbilidad con TOC,⁴ presenta un aumento del flujo sanguíneo y del tamaño en los ganglios basales durante el período sintomático y se ha comprobado autoanticuerpos antiganglios basales y el antígeno D8/17 en la sangre de éstos pacientes.^{58, 59}

Swedo postuló en su último criterio para PANDAS movimientos coreiformes en el examen neurológico. Deben forzarse posturas para hacer presente estos movimientos.¹ Esta autora insiste en que ésta no es una forma leve de CS y, aunque reconoce la relación fisiopatológica común, cree que es necesario excluir los pacientes con CS en el momento de diagnosticar PANDAS, para que este subgrupo clínico sea homogéneo.⁷

Trastorno de déficit de atención e hiperactividad. El TDAH es un síndrome que se caracteriza por hiperactividad, impulsividad y déficit de atención.³⁸ La prevalencia en la población se ha reportado en rangos de 1.7 a 17.8 por ciento; la relación hombre - mujer es de 3:1 a 9:1 en la niñez y de 1:2 en la adolescencia.⁶⁰

Múltiples autores han correlacionado la patología de ganglios basales con la presentación de síntomas motores y mentales, siendo el caso de TT, TOC y TDAH.⁶¹ La asociación de la infección por SBHGA a la etiopatogenia de esta entidad ha sido postulada por varios investigadores: Peterson et al.²⁷ hallaron en un estudio de 105 sujetos con diagnóstico de TT, TOC y TDHA una fuerte correlación entre el diagnóstico de TDHA por DSM IV y niveles de anticuerpos para SBHGA (ASOs y antiDNAsa B).

Waldrep describe dos casos de síntomas abruptos de TDAH en un niño y una niña de nueve años, en quienes presentaron infecciones respiratorias altas y se demostró presencia de SBHGA mediante cultivo; los dos pacientes fueron tratados con penicilina vía oral, con remisión de los síntomas.⁶⁰

Un caso en adultos fue informado por Bodner et al.,³⁶ y correlacionaron el inicio abrupto de síntomas de TOC e hiperactividad en un paciente de 25 años, inmediatamente después de una infección faríngea; los niveles de ASOs

y antiDNAsa B se encontraron elevados, la RNM reveló anormalidad en *el globus pallidus* derecho y los niveles de D8/17 resultaron positivos.

Se puede concluir que aún es prematuro afirmar que el TDAH forme parte del espectro PANDAS, pues falta evidencia sistemática. Swedo reconoce que en el primer estudio no se evaluó el TDAH sistemáticamente, aunque si se detectaron niños con este trastorno.^{1, 7}

Anorexia nerviosa. El DSM IV define la anorexia nerviosa (AN) como un trastorno en que el paciente que se resiste a tener el peso en el límite aceptado para la edad y la talla, presenta miedo intenso a ganar peso, distorsión de la figura corporal y, en mujeres pospuberales, amenorrea de por lo menor tres meses.³⁸

La AN esta contemplada dentro del grupo de trastornos de la conducta alimentaria (TCA) que abarca la bulimia nerviosa (BN) y los trastornos no especificados (TCANE). En general son la tercera causa de enfermedades crónicas más frecuentes entre las niñas y las adolescentes.⁶³ La prevalencia de los TCA varía en cada país y estrato social, siendo del 1-8 por ciento en países desarrollados.^{64, 65}

En 1997 Sokol y Gray plantearon la existencia de un posible grupo de pacientes con AN que presentaban síntomas secundarios a una infección por SBHGA. Ellos describieron tres casos de pacientes de difícil manejo con exacerbación de sus síntomas de AN y TOC en quienes comprobaron niveles altos de ASOs y antiDNAsa B.⁶⁶ Luego Sokol et al. midió niveles del marcador D8/17 en pacientes con AN y encontraron que el 81 por ciento tenía títulos positivos comparados con sólo el 12 por ciento de controles positivos.⁹

En varios estudios se ha analizado la comorbilidad entre AN, BN y TOC encontrándose que pacientes con AN presentan TOC entre un 15-69 por ciento.⁶⁷⁻⁶⁹ También se ha visto que el 33 por ciento de las pacientes con BN tienen comorbilidad con TOC.⁷⁰ Anderluh et al. analizaron si la presencia de personalidad obsesiva-compulsiva es un predictor para el desarrollo de TCA encontraron que las pacientes con anorexia y bulimia tenían el antecedente en un 61 y 46 por ciento comparado con un 4 por ciento de los controles.⁷¹

O'Brien y Vicent postulan que los pacientes con TOC o personalidad obsesivo-compulsivo si se enfrentan a un agente "modulador" como las dietas pueden desarrollar AN.⁷² De ser cierta la comorbilidad entre estas patologías apoyaría la idea que la AN forma parte del espectro PANDAS, restando por indagar si todos los TCA también formarían parte del mismo.

Trastorno autista. El trastorno autista (TA) es un trastorno del neurodesarrollo que inicia en la infancia, caracterizado por una alteración cualitativa de la interacción social, una alteración de la comunicación, incluyendo

comprensión del lenguaje y la capacidad de expresión, y falta de flexibilidad mental, que condiciona un espectro restringido de conductas y una limitación en las actividades que requieren cierto grado de imaginación.³⁸

Existen muchos factores relacionados con la etología del TA y la evidencia más importante sustenta el origen biológico de este trastorno.⁷³ Se ha encontrado evidencia que indica una disfunción inmunológica caracterizada por supresión de los linfocitos T CD4,⁷⁴ disminución de la actividad del complemento y de la primera línea de defensa celular.⁷⁵ Estas alteraciones aumentan el riesgo del TA posiblemente por dos vías: daño cerebral mediado por un patógeno y su toxina o el patógeno produce una respuesta autoinmune que interfiere con el adecuado funcionamiento neuronal.⁷⁵

Recientemente Vojdani et al.⁷⁶ informaron la presencia de autoanticuerpos cerebrales secundarios a reacción cruzada por infección del SBHGA en niños con TA. Asociado a esto, Singh y Rivas⁷⁷ encontraron autoanticuerpos contra núcleo caudado y región cerebral y cerebelosa no especificados en 30 niños con TA pero en ninguno de los 68 niños controles. Hollander et al.¹⁰ reportaron que los niños con TA tienen mayor expresión del antígeno D8/17 que los niños normales (77.8 por ciento vs. 22.2 por ciento).

Aún queda por aclarar si el aumento del antígeno D8/17 está asociado con el desarrollo de TA secundario a infección por SBHGA o si es un marcador no específico que se expresa en las patologías neuropsiquiátricas secundarias a cualquier proceso infeccioso. La evidencia expuesta no es suficiente para sustentar el ingreso del autismo dentro del PANDAS, pero futuros trabajos deberían evaluar esta sintomatología específicamente.

Manejo

Para el manejo de los pacientes con PANDAS se podrían plantear las siguientes recomendaciones. El diagnóstico se realiza utilizando los criterios del NIMH (tabla 1). Para detectar infección por SBHGA se realiza la cuantificación de los niveles de ASOs pues es la de menor costo, mejor sensibilidad y fácil interpretación; también se realiza la cuantificación de anticuerpos antiDNAsa B, aunque esta prueba es más específica y sus niveles duran más tiempo elevados, es más costosa y poco útil como prueba de tamizaje pero es más segura cuando se realizan trabajos de investigación.^{3, 22} En pacientes con inicio abrupto de sus síntomas neuropsiquiátricos o exacerbaciones se debe documentar la infección por estreptococo, ya sea por cultivo faríngeo o si lleva más de una semana, con títulos seriados de ASOs.⁷

El uso de antibióticos sólo está indicado en el manejo de la infección aguda por SBHGA. La evidencia de la eficacia de antibióticos para los síntomas neuropsiquiátricos no permite dar la recomendación de su uso de forma

profiláctica.⁷ Según la guía de manejo de pacientes con faringitis se utiliza como primera opción penicilina V oral, 250 mg cada 6 horas por 10 días o su equivalente en dosis de amoxicilina para niños; también se utiliza penicilina benzatínica 1'200.000 UI única dosis. Esta última opción es la más recomendada en nuestro país por la seguridad del cumplimiento del tratamiento.⁷⁸

Murphy y Pichichero⁷⁹ trataron 12 pacientes con inicio abrupto de TOC y síntomas y signos de faringoamigdalitis por SBHGA; 5 recibieron penicilina, 1 amoxicilina clavulanato y 6 cefalosporinas durante el episodio centinela por 10 días. Todos mostraron mejoría de los síntomas obsesivo compulsivos, la media en el tiempo fue similar para los pacientes tratados con penicilina o amoxicilina (14 días), dos de los pacientes tratados con cefalosporinas mostraron una resolución más rápida (5 y 6 días). Sin embargo, la metodología empleada no permite concluir que los antibióticos mejoran los síntomas neuropsiquiátricos.

Garvey et al.⁸⁰ estudiaron 37 niños con criterio PANDAS y los asignaron aleatoriamente para recibir manejo profiláctico en dos grupos, uno recibió dos dosis diarias de 250 mg de penicilina V oral y luego placebo por ocho meses y el otro placebo y penicilina. Al final de los ocho meses se observaron 73 episodios de exacerbación, 35 en fase de tratamiento y 38 en placebo sin diferencias significativas, tampoco se observó mejoría de los síntomas ni disminución de las dosis de medicamentos.

El manejo de síntomas neuropsiquiátricos se iniciará con terapias psicológicas y fármacos clásicos según los síntomas asociados del paciente.⁷ Por ejemplo, en el caso de síntomas obsesivos compulsivos se combina la terapia cognoscitiva conductual con fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina.

Dentro del esquema terapéutico de las exacerbaciones de los PANDAS se encuentran la terapia inmunomoduladora con la utilización de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) y plasmaféresis.⁷ La IVIG en una mezcla de IgG proveniente de diversos donantes y la plasmaféresis consiste en separar los elementos formes y solubles de la sangre del paciente, reemplazando la fracción soluble por una solución isotónica carente de anticuerpos, citoquinas, compuestos de complemento, hormonas y proteínas séricas. Las dos terapias son inmunomoduladoras, ya sea desviando la respuesta inmune o bloqueando la respuesta mediada por anticuerpos.⁸

Perlmutter et al.⁸¹ reunieron un grupo de 30 niños quienes cumplían los criterios diagnósticos para PANDAS y los asignaron aleatoriamente a tres grupos terapéuticos: IVIG, plasmaféresis y placebo. Después de un mes de tratamiento los niños del grupo de plasmaféresis mostraron mejoría de los síntomas de TOC en un 58 por ciento comparados con un 45 por ciento de los pacientes con IVIG y 3 por ciento del grupo placebo, encontrando una diferencia significativa entre los grupos con tratamiento y placebo

($p=0.006$). Además se observó una mejoría de los dos grupos con respecto a los síntomas de ansiedad, depresión y labilidad emocional.

El seguimiento se realizó a un año, no encontró diferencias significativas en la reducción de los síntomas obsesivos compulsivos entre el uso de plasmaféresis comparado con IVIG. De los 13 pacientes que inicialmente utilizaban medicamentos psicotrópicos para reducción de sus síntomas, 6 (2 plasmaféresis, 4 IVIG) mantenían o aumentaron la dosis y los restantes 7 (4 plasmaféresis, 3 IVIG) la disminuyeron.

La recomendación de la Sociedad Americana de Aféresis propone utilizar la plasmaféresis como terapia de segunda línea. Swedo recomienda la terapia inmunomoduladora en casos agudos y severos de PANDAS.⁷

Con respecto a la amigdalectomía, hay dos informes recientes de su uso en PANDAS con aparente eficacia, pero es información anecdótica.^{82, 83}

Conclusiones

Hay evidencia clínica y de laboratorio de la existencia de un subgrupo de niños con síntomas obsesivos compulsivos y tics llamados PANDAS, en el cual se ha postulado un modelo etiológico similar al propuesto para la CS. Se cree que existe una susceptibilidad individual y cuando esta persona entra en contacto con una infección por SBHGA, ocurre una respuesta inmune anormal que desencadena la formación de autoanticuerpos contra ganglios basales. También hay evidencia, aunque menor, que este síndrome podría ampliarse a otros síntomas neuropsiquiátricos como TDAH, TA y AN.

La seguridad y efectividad de tratamientos etiológicos no ha sido evaluada, motivo suficiente para recomendar tratamientos sintomáticos clásicos y diseñar ensayos clínicos para evaluar tratamientos específicos como antibióticos, inmunomoduladores o amigdalectomía.

Summary

PANDAS: an autoimmune model of mental disorder. In 1998, the National Institute of Mental Health defined the criteria of diagnosis for the pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS). Since then there has been investigating the genesis of the autoimmunity caused by this micro-organism and its clinical implications, since it has been associated with the obsessive-compulsive disorder, Tourette's disorder and Sydenham's chorea and with minor evidence it has been related to of hyperactivity disorder with lack of attention, autistic disorder and anorexia nervosa. The present article is a review on the most important aspects that have been defined up to now in regards to the physiopathology, clinical presentation and management of the patients with PANDAS spectrum, since they are a group of diseases in which

it will be possible to change the paradigm of treatment in Psychiatry, from being a symptomatic disease to an etiological one.

Key words: PANDAS, group A beta-hemolytic streptococci, obsessive-compulsive disorder, Tourette's disorder

Referencias

1. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 264-71.
2. Shulman ST. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS). *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 281-2.
3. Betancourt YM, Jiménez-León JC, Jiménez-Betancourt CS, Castillo VE. Trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados a infección estreptocócica en la edad pediátrica: PANDAS. *Rev Neurol* 2003; 36: S95-107.
4. Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL, Leonard HL, Ayoub EM, Hosier DM, et al. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 246-9.
5. Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB, Casey BJ, Mannheim GB, Lenane MC, et al. Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance. *Pediatrics* 1993;91: 706-13.
6. Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L. Antineural antibodies: tics and obsessive-compulsiv symptoms. *J Dev Behav Pediatr* 1994; 15:421-2.
7. Swedo S, Leonard H, Rapoport J. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: separating fact from fiction. *Pediatrics* 2004; 113: 907-11.
8. Perlmutter SJ, Garvey MA, Castellanos X, Mittleman BB, Giedd J, Rapoport JL, et al. A case of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *Am J Psychiatry* 1998;155:1592-8.
9. Sokol MS, Ward PE, Tamiya H, Kondo DG, Houston D, Zabriskie JB. D8/17 expression on B lymphocytes in anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1430-2.
10. Hollander E, DelGiudice-Asch G, Simon L, Schmeidler J, Cartwright C, DeCaria CM, et al. B lymphocyte antigen D8/17 and repetitive behaviors in autism. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 317-20.
11. Leonard HL, Swedo SE. Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 191-8.
12. Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, Zahner GE, Cohen DJ Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. Evidence supporting a genetic relationship *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 1180-2. (Abstrac Medline)
13. Zabriskie JB, Lavenchy D, Williams RC. Rheumatic fever-associated B cell alloantigens as identified by monoclonal antibodies. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1047-51. (Abstrac Medline)
14. Diniz J, Alvarenga PG, Hounie A, Miguel EC. Marcador D8/17: implicações para a neuropsiquiatria. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58: 366-70.
15. Hoekstra PJ, Bijzet J, Limburg PC, Steenhuis MP, Troost PW, Oosterhoff MD, et al. Elevated D8/17 expression on B lymphocytes, a marker of rheumatic fever, measured with flow cytometry in tic disorder patients. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 605-10.

16. Eisen JL, Leonard HL, Swedo SE, Price LH, Zabriskie JB, Chiang SY, et al. The use of antibody D8/17 to identify B cells in adults with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2001; 104: 221-5.
17. Murphy TK, Benson N, Zaytoun A, Yang M, Braylan R, Ayoub E, et al. Progress toward analysis of D8/17 binding to B cells in children with obsessive compulsive disorder and/or chronic tic disorder. *J Neuroimmunol* 2001; 120: 146-51.
18. Hamilton CH, Garvey MA, Swedo S, Sokol MS. Sensitivity of the D8/17 assay. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1193-4.
19. Chapman F, Visvanathan K, Carreno-Manjarrez R, Zabriskie JB. A flow cytometric assay for D8/17 B cell marker in patients with Tourette's syndrome and obsessive compulsive disorder. *J Immunol Methods* 1998; 219: 181-6.
20. Murphy T, Goodman W. Genetics of childhood disorders: XXXIV. Autoimmune disorders, part 7: D8/17 reactivity as an immunological marker of susceptibility to neuropsychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 98-100.
21. Taylor JR, Morshed SA, Parveen S, Mercadante MT, Scahill L, Peterson BS, et al. An animal model of tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 657-60.
22. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 470-511.
23. Bronze MS, Dale JB. Epitopes of streptococcal M proteins that evoke antibodies that cross-react with human brain. *J Immunol* 1993; 151: 2820-8.
24. Müller N, Kroll B, Schwarz MJ, Riedel M, Straube A, Lütticken R, et al. Increased titers of antibodies against streptococcal M12 and M19 proteins in patients with Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 2001; 101:187-93.
25. Muller N, Riedel M, Straube A, Gunther W, Wilske B. Increased anti-streptococcal antibodies in patients with Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 2000; 94: 43-9.
26. Church AJ, Dale RC, Lees AJ, Giovannoni G, Robertson MM. Tourette's syndrome: a cross sectional study to examine the PANDAS hypothesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 602-7.
27. Peterson BS, Leckman JF, Tucker D, Scahill L, Staib L, Zhang H, et al. Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tic, obsessive-compulsive, and attention deficit/hyperactivity disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 364-72.
28. Murphy TK, Sajid M, Soto O, Shapira N, Edge P, Yang M, Lewis MH, Goodman WK. Detecting pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus in children with obsessive-compulsive disorder and tics. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 61-8.
29. Mercadante MT, Hounie AG, Diniz JB, Miguel EC, Lombroso PJ. The basal ganglia and immune-based neuropsychiatric disorders. *Psychiatr Ann* 2001; 31: 534-40.
30. Hallett J, Kiessling L. Genetics of childhood disorders: XXXV. Autoimmune disorders, Part 8: Animal models for noninflammatory autoimmune disorders of the brain. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 223-5.
31. Mercadante MT. Trastorno obsesivo-compulsivo: aspectos neuroinmunológicos. *Rev Bras Psiquiatr* 2001; 23: 31-4.
32. Singer HS, Giuliano JD, Hansen BH, Hallett JJ, Laurino JP, Benson M, et al. Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology* 1998; 50: 1618-24.
33. Goldman S, Amrom D, Szliwowski HB, Detemmerman D, Goldman S, Bidaut LM, et al Reversible striatal hypermetabolism in a case of Sydenham's chorea. *Mov Disord* 1993; 8: 355-8.
34. Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK, Rapoport JL, Swedo SE, Shearer GM. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol* 1997; 159: 2994-9.
35. Pavone P, Bianchini R, Parano E, Incorpora G, Rizzo R, Mazzone L, et al. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 107-10.
36. Bodner SM, Morshed SA, Peterson BS. The question of PANDAS in adults. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 807-10.
37. Fischetti V. The streptococcus and the host. Present and future challenges. *Adv Exp Med Biol* 1997; 418: 15-20.
38. Asociación Psiquiátrica Americana. Manual diagnóstico y estadístico de los trastorno mentales DSM IV-TR. Editorial Masson, Barcelona, 2000.
39. Faridi K, Suchowersky O. Gilles de la Tourette's syndrome. *Can J Neurol Sci* 2003; 30: S64-71.
40. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Tourette syndrome. *Neurol Clin* 1997; 15: 395-402.
41. Castellanos FX, Acosta MT. Síndrome de Tourette: análisis de la comorbilidad y sus tratamientos específicos. *Rev Neurol* 2004; 38: S124-30.
42. Schapiro NA. "Dude, you don't have Tourette's:" Tourette's syndrome, beyond the tics. *Pediatr Nurs* 2002; 22: 243-53.
43. Murphy TK, Sajid M, Soto O, Shapira N, Edge P, Yang M, et al. Detecting pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus in children with obsessive-compulsive disorder and tics. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 61-8.
44. Hoekstra PJ, Kallenberg CGM, Korf J, Minderaa RB. Is Tourette's syndrome an autoimmune disease?. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 437-45.
45. Hoekstra PJ, Manson WL, Steenhuis MP, Kallenberg CGM, Minderaa RB. Association of common cold with exacerbations in tic disorder patients: a prospective longitudinal study. In: Hoekstra PJ. Is Gilles de la Tourette's syndrome an autoimmune disease? (Doctorate thesis) School of behavioral and cognitive neurosciences. Rijksuniversiteit Groningen. Netherlands 2003: 93-103.
46. Giedd JN, Rapaport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo S. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 2000;157: 281-3.
47. Hoekstra P, Anderson G, Limburg P, Korf J, Kallenberg C, Minderaa R. Neurobiology of Tourette's syndrome: do immune factors really matter?. In: Hoekstra PJ. Is Gilles de la Tourette's syndrome an autoimmune disease? (Doctorate thesis) School of behavioral and cognitive neurosciences. Rijksuniversiteit Groningen. Netherlands 2003:129-54.
48. Singer HS, Loiselle CR, Lee O, Minzer K, Swedo S, Grus FH. Anti-basal ganglia antibodies in PANDAS. *Mov Disord* 2004;19: 406-15.
49. Andrés-Perpiñá S, Lázaro-García L, Canalda-Salhi C, Boget-Llucià T. Aspectos neuropsicológicos del trastorno obsesivocompulsivo. *Rev Neurol* 2002; 35: 959-63.
50. Diler RS, Avci A. Sociodemographic and clinical characteristics of Turkish children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Croat Med J* 2002; 43: 324-9.
51. Valleni-Basile LA, Garrison CZ, Waller JL, Addy CL, McKeown RE, Jackson KL, et al. Incidence of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 898-906.
52. Heyman I, Fombonne E, Simmons H, Ford T, Meltzer H, Goodman R. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 324-9.
53. Bebbington PE. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1998; 2-6.
54. Arnold PD, Richter MA. Is obsessive-compulsive disorder an autoimmune disease? *CMAJ* 2001; 165: 1353-8.
55. Garvey MA, Giedd J, Swedo S. PANDAS: the search for environmental triggers of pediatric neuropsychiatric disorders. Lessons from rheumatic fever. *J Child Neurol* 1998;13: 413-23.

56. Swedo SE. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS). *Mol Psychiatry* 2002; 7:S24-5.
57. Swedo SE. Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1994; 272: 1788-91. (Abstrac Medline)
58. Singer HS, Loiselle C. PANDAS: a commentary. *J Psychosom Res* 2003; 55: 31-9.
59. Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB, Abdin ZH, Williams RC Jr. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 1976; 144: 1094-110. (Abstrac Medline)
60. Pineda DA, Lopera F, Palacio JD, Ramírez D, Henao GC. Prevalence estimation of attention-deficit/hyperactivity disorder: differential diagnoses and comorbidities in a Colombian sample. *Int J Neurosci* 2003; 113: 49-72.
61. Yaryura-Tobias JA, Mancebo M, Bubrick J. Basal ganglia pathology in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder, Tourette's síndrome, an attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Ann* 2001; 31: 565-75.
62. Waldrep DA. Two cases fo ADHD following GABHS infection: a PANDAS subgroup?. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 1273-4.
63. Rosen DS. Eating disorders in children and young adolescents: etiology, classification, clinical features, and treatment. *Adolesc Med* 2003; 14: 49-59.
64. Garfinkel PE, Lin B, Goering P, Spegg C, Goldbloom DS, Kennedy S, et al. Bulimia nervosa in a Canadian community sample: prevalence and co-morbidity. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1052-58.
65. Dorian BJ, Garfinkel PE. The contributions of epidemiologic studies to the etiology and treatment of the eating disorders. *Psychiatric Ann* 1999; 29: 187-92.
66. Sokol SM, Gray NS. Case Study: an infection-triggered, antoimmune subtype of anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1128-33.
67. Serpell L, Livingstone A, Neiderman M, Lask B. Anorexia Nervosa: obsessive-compulsive disorder, obsessive-compulsive personality disorder, or neither? *Clin Psychol Rev* 2002; 22: 647-69.
68. Jarry JL, Vaccarino FJ. Eating disorder and obsessive-compulsive disorder: neurochemical and phenomenological commonalities. *J Psychiatry Neurosci* 1996; 21: 36-48.
69. Lennkh C, Strnad A, Bailer U, Biener D, Fodor G, de Zwaan M. Comorbidity of obsessive compulsive disorder in patients with eating disorders. *Eat Weight Disord* 1998; 3: 37-41.
70. Matsunaga H, Kiriike N, Miyata A, Iwasaki Y, Matsui T, Fujimoto K, et al. Prevalence and symptomatology of comorbid obsessive-compulsive disorder among bulimic patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53: 661-6.
71. Anderluh MB, Tchanturia K, Rabe-Hesketh S, Treasure J. Childhood obsessive-compulsive personality traits in adults women with eating disorders: defining a broader eating disorder phenotype. *Am J Psychiatry* 2003; 16: 242-7.
72. O'Brien KM, Vincent NK. Psychiatric comorbidity in anorexia and bulimia nervosa: nature, prevalence, and causal relationships. *Clin Psychol Rev* 2003; 23: 57-74.
73. Volkmar FR, Klin A. Pervasive developmental disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds). *Comprehensive textbook of psychiatry*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 7 ed, 2000, vol. 2: 2659-71.
74. Yonk LJ, Warren RP, Burger RA, Cole P, Odell JD, Warren WL, White E, Singh VK. CD4+ helper T cell depression in autism. *Immunol Lett* 1990; 25: 341-5.
75. Burger RA, Warren RP. Possible immunogenetic basis for autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1998; 4: 137-41.
76. Vojdani A, Campbell AW, Anyanwu E, Kashanian A, Bock K, Vojdani E. Antibodies to neuron-specific antigens in children with autism: possible cross-reaction with encephalitogenic proteins from milk, *Chlamydia pneumoniae* and *Streptococcus* group A. *J Neuroimmunol* 2002; 129: 168-77.
77. Singh VK, Rivas WH. Prevalence of serum antibodies to caudate nucleus in autistic children. *Neurosci Lett* 2004; 355: 53-6.
78. Bisno A, Gerger M, Gwaltney J, Kaplan E, Schwartz R. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 113-25.
79. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 356-61.
80. Garvey MA, Perlmutter SJ, Allen AJ, Hamburger S, Lougee L, Leonard HL, et al. A pilot study of penicillin prophylaxis for neuropsychiatric exacerbations triggered by streptococcal infections. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1564-71.
81. Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorder in childhood. *Lancet* 1999; 354: 1153-8.
82. Heubi C, Shott SR. PANDAS: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections – an uncommon, but important indication for tonsillectomy. *Int J Padiatr Otorhinolaryngol* 2003; 67: 837-40.
83. Orvidas LJ, Slattery MJ. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: role of otolaryngologist. *Laryngoscope* 2001; 111: 1515-9.